

University of Groningen

## The impact of metabolism on aging and cell size in single yeast cells

Huberts, Daphne

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Huberts, D. (2015). *The impact of metabolism on aging and cell size in single yeast cells*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Nederlandse samenvatting

Verouderen is het verslechteren van het functioneren van een organisme dat uiteindelijk leidt tot de dood. Hoewel het proces plaatsvindt in bijna alle levende organismen, begrijpen we nog steeds niet wat de oorzaak is van het geleidelijke verval van de cellulaire functies in een cel. Dit gebrek aan begrip wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat veroudering een complex proces is dat bijna alle functies van een cel beïnvloedt. Aangezien bij mensen veroudering een belangrijke risicofactor is voor verschillende ziekten, zoals kanker, diabetes type 2 en neurodegeneratie, heeft inzicht in de mechanismen van veroudering de potentie om de gezondheid van mensen te verbeteren. Mensen zijn echter complexe organismen met een lange levensduur, verouderingsonderzoek wordt daarom voornamelijk uitgevoerd met model organismen. Het eenvoudigste model organisme dat gebruikt wordt voor verouderingsonderzoek is de eencellige gist *Saccharomyces cerevisiae*. *S. cerevisiae* vermenigvuldigt zich door asymmetrische celdeling, waarbij een moedercel een kleinere dochtercel produceert. Hoewel de moedercel geleidelijk veroudert met elke deling, worden dochtercellen over het algemeen jong geboren met een volle levensduur. Het totaal aantal dochtercellen dat een moedercel kan maken tijdens haar leven wordt de replicatieve levensduur van de moedercel genoemd. Onderzoek aan de replicatieve veroudering van gist heeft al vele factoren geïdentificeerd, die het verouderingsproces beïnvloeden.

Het doel van dit proefschrift was om te bepalen hoe metabolisme replicatieve veroudering van gist beïnvloedt met behulp van een nieuw ontworpen microfluidisch microdissectie platform. Specifiek hebben we onderzocht hoe veranderingen in de concentratie of het soort van externe koolstofbronnen de levensduur en celgrootte van *S. cerevisiae* beïnvloeden. In hoofdstuk 2 introduceren we de hypothese dat cellen hun metabolisme reguleren op basis van de snelheid van metabolisme. We laten zien dat cellen de snelheid van hun metabolisme mogelijk bepalen door middel van de intracellulaire concentratie van de metaboliet fructose-bis-fosfaat. In hoofdstuk 3 beschrijven we de ontwikkeling en het gebruik van het microfluidisch dissectie platform, waarmee het mogelijk is om replicatieve levensduur onder stabiele omstandigheden te meten in combinatie met hoge resolutie microscopie. Met dit nieuwe instrument, analyseerden we hoe een verlaging van de extracellulaire glucose concentratie, aangeduid als calorierestrictie (CR), de levensduur van gist beïnvloedt (hoofdstuk 4). We vonden echter geen verlenging van de replicatieve levensduur onder CR omstandigheden wanneer we replicatieve levensduur maten met het microfluidische dissectie platform. Daarentegen verlengde CR wel de replicatieve levensduur als we RLS maten met behulp van de klassieke microdissectie techniek, wat suggereert dat het effect van CR afhankelijk is van de meetmethode. In hoofdstuk 5 gebruikten we het microfluidisch dissectie platform om celgrootte te meten als functie van replicatieve leeftijd. Hier vonden wij dat celgrootte lineair toenam met replicatieve leeftijd en dat de grootte van die toename sterk afhankelijk is van de

externe koolstofbron. De toename in celgrootte blijkt veroorzaakt te worden door een tijdelijke overproductie van eiwit na mitose gedurende elke celdeling. Wij speculeren dat de toename in celgrootte noodzakelijk is voor progressie van de celcyclus in moedercellen.

Onze bevindingen tonen aan dat het microfluidische dissectie platform een waardevol instrument is voor het bestuderen van de verschillende aspecten van replicatieve veroudering in gist. Met dit platform vonden we dat een vermindering van extracellulaire glucoseconcentratie niet noodzakelijkerwijs de levensduur van gist beïnvloedt, terwijl de snelheid waarmee celgrootte verandert als functie van replicatieve leeftijd sterk afhankelijk is van de externe koolstofbron. Klaarblijkelijk heeft stofwisseling een variabele invloed op de verschillende aspecten van de replicatieve veroudering van gist. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op hoe cellen de snelheid van hun metabolisme kunnen bepalen, omdat dit niet alleen een potentieel nieuwe manier is waarop cellen hun metabolisme reguleren, maar ook een belangrijke rol kan spelen in het reguleren van het verouderingsproces.